

Guillain Barre sindrom

Rajić, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:177838>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-03**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivana Rajić

Guillian Barrè sindrom

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2015.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivana Rajić

Guillian Barrè sindrom

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, Klinika za Neurologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom Prof. dr. sc. Marije Žagar i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

Mentor rada: prof. dr. sc. Marija Žagar

Kratice:

GBS-Guillian Barre sindrom

AIDP-akutna upalna demijelinizirajuća neuropatija

AMAN-akutna motorna aksonalna neuropatija

AMSAN-akutna motorna i osjetna neuropatija

MFS-Miller Fisherov sindrom

EMNG-elektromioneurografija

IVIG-intravenski imunoglobulini

CMV-citomegalovirus

EBV-Epstein-Barr virus

HIV-virus imunodeficijencije

TNF- čimbenik nekroze tumora

CIDP-kronična upalna demijelinizacijska polineuropatija

WE-Wernickova encefalopatija

NSAID-nesteroidni protuupalni lijekovi

NfH-neurofilamentin

ARDS-akutni respiratorni distresni sindrom

Sadržaj:

1. Sažetak	
2. Summary	
3. Uvod	
4. Epidemiologija	
5. Etiologija	
6. Patofiziologija	
7. Klinička slika	
7.1. oblici GBS.....	
7.1.1. akutna upalna demijelinizacijska polineuropatija (AIDP).....	
7.1.2. Akutna motorna aksonalna neuropatija (AMAN).....	
7.1.3. Akutna motorna i osjetna aksonalna neuropatija (AMSAN).....	
7.1.4. Miller Fisherov sindrom.....	
7.1.5. Faringealna-cervikalna-brahijalna slabost.....	
7.1.6. Paraparetički oblik.....	
7.2. Rijedi oblici GBS.....	
8. Dijagnoza	
8.1. Dijagnostički kriteriji.....	
8.1.1. Obavezni kriteriji.....	
8.1.2. Dodatni kriteriji.....	
9. Liječenje	
9.1. Suportivna terapija.....	
9.2. Imunomodulacijska terapija.....	
9.3. Suportivna terapija.....	

10. Prognoza.....

11. Zahvale.....

12. Literatura.....

13. Životopis.....

1. Sažetak:

Guillain Barre sindrom (GBS) je akutna upalna autoimuna neuropatija koja se očituje progresivnom, simetričnom mišićnom slabošću udruženom s oslabljenim ili potpuno odsutnim dubokim tetivnim refleksima. Intenzitet kliničke slike može biti od blagog pa do vrlo teškog oblika, s kompletnom oduzetošću ruku, nogu, trupa, mišića lica, bulbarno inerviranih mišića kao i respiratornih mišića. Uz sliku blage simetrične mišićne slabosti, nažalost GBS se može manifestirati kompletnom paralizom svih udova, facijalnih, bulbarnih i respiratornih mišića.

Važnu ulogu u nastanku GBS ima prethodna infekcija koja može dovesti do pokretanja autoimune reakcije koja dovodi do upalnog oštećenja mijelina i/ili aksona živca, a kao najčešća infekcija spominje se ona s *Campilobakter jejuni*.

Najčešći oblik GBS u Europi je akutna upalna demijelinizacijska neuropatija (ADIP), a rijetki oblici su akutna motorna aksonalna neuropatija (AMAN), akutna motorna i osjetna neuropatija (AMSAN) i Miller Fischerov sindrom (MFS).

Dijagnoza GBS se temelji na kliničkoj slici, analizi cerebrospinalnog likvora u kojem dominiraju povišeni proteini uz uredan nalaz stanica (albuminocitološka disocijacija) i EMNG nalazu. Primjenom plazmafereze i imunoglobulina postignuti su pomaci u liječenju i ishodu bolesti.

Ključne riječi: Guillian Barre sindrom, akutna upalna demijelinizacijska neuropatija, albuminocitološka disocijacija, EMNG, plazmafereza, imunoglobulini

2. Summary:

Guillain Barre syndrome (GBS) is an acute inflammatory immunomodulating neuropathy, manifested by progressive symmetrical muscle weakness associated with weak or completely absent deep tendon reflexes. Except this mild symmetrical muscle weakness, unfortunately GBS may manifest with complete paralysis of all limbs, facial, bulbar and respiratory muscles.

A key role in the development of GBS have preceding infections that leads to inflammatory damage of myelin and /or nerve axons, and the most common infection is *Campylobacter jejuni*.

The most common form of GBS is acute inflammatory demyelinating neuropathy (ADIP) and the more common forms are acute motor axonal neuropathy (AMAN), acute motor and sensory neuropathy (AMSAN) and Miller Fischer syndrome (MFS).

According to clinical picture, analysis of cerebrospinal fluid (dominated by an elevated protein with normal findings of leukocytes) and EMG findings (slowing of conduction velocity) is based the diagnosis of GBS.

Plasmapheresis and immunoglobulin have made improving in the clinical picture, reducing the number of relapses and mortality.

Keywords: Guillain Barre syndrome, acute inflammatory immuno-modulating neuropathy, CSF, EMNG, plasmapheresis, immunoglobulins

3. Uvod:

GBS je autoimuna neuropatija koja se očituje progresivnom i simetričnom mišićnom slabosti udruženom s oslabljenim ili potpuno odsutnim dubokim tetivnim refleksima. Ovaj sindrom se pojavljuje s incidencijom 1.2 do 1.7/100000 stanovnika godišnje. Incidencija raste s dobi te je za osam puta veća u osoba iznad 70 godina, nego u onih do 15 godina. GBS je nešto češći u muškoga spola s omjerom 1.5:1. Ovaj omjer raste s dobi. Ne pokazuje rasnu raspodjelu. Novije studije istražuju imunološke i genetske čimbenike koji dovode do ovog sindroma.

U 2/3 bolesnika s GBS prethodi bakterijska ili virusna infekcija. Kao najčešća prethodna infekcija navodi se *C. jejuni*. Među ostalim češćim uzročnicima navode se citomegalovirus, mikoplazma pneumonie, Epstein barr virus i drugi. Manji postotak bolesnika razvije GBS nakon cijepljenja, kirurškog zahvata, traume, transplatacije koštane srži, u bolesnika sa sistemskim eritematoznim lupusom, sarkoidozom i Hodgkinovim limfomom. Najčešće se postvakcinalni GBS povezuje s vakcinom protiv H1N1 gripe. Kao noviji predisponirajući čimbenici spominju se bolesnici liječeni adalimumabom (antagonist TNF alfa) i oni liječeni izotretinoinom. Češće je opisan GBS u osoba koje su koristile peniciline, kinolone i antidijaroike.

U ovojnici perifernog živca, mjelinu, sadržani su gangliozidi i glikolipidi kao npr. GM1 i GD1b koji su slični liposaharidnim antigenima bakterijske odnosno virusne ovojnice ili molekularnoj strukturi cijepiva te se stoga smatra da mehanizam molekularne mimikrije ima ključnu ulogu u nastanku GBS. Dolazi do autoimunosne upale perifernog živca, oštećujući njegovu funkciju u provođenju električnog impulsa što se na kraju očituje mišićnom slabošću i osjetnim poremećajima. U težim oblicima kao npr. u obliku AMAN ili AMSAN dolazi do aksonalne degeneracije i mnogo je oskudniji i teži oporavak funkcije živca. Protutijela na gangliozide su na eksperimentalnim modelima dokazana da djeluju na Na voltažne kanale u Ranvierovom čvoru što dovodi do već opisane smetnje u provođenju živčanih impulsa.

Simptomi ove bolesti mogu varirati, od blage nemogućnosti hoda do teške oduzetosti svih udova, facijalne, bulbarne i respiratorne muskulature. Zahvaćenost respiratorne muskulature koja zahtijeva mehaničku ventilaciju razvija se, u 10-30% hospitaliziranih bolesnika, a slabost

facijalne i orofacijalne muskulature u više od 50% bolesnika. Kod bolesnika s GBS se rijetko može razviti i edem papile, facijalne miokimije, gubitak sluha, paraliza i sindrom neprimjerenog lučenja antidiuretskog hormona.

Na temelju kliničke slike, patofizioloških i patohistoloških te elektrofizioloških nalaza GBS možemo podijeliti na tri oblika: akutna inflamatorna demjelinizacijska poliradikuloneuropatija (AIDP), akutna motorna aksonalna neuropatija (AMAN) i akutna motorno-senzorna aksonalna neuropatija (AMSAN). Najčešći je AIDP koji se u Evropi pojavljuje u 85-90% bolesnika. Miller Fisherov sindrom (MFS) je varijanta koja se manifestira kao oftalmoplegija, ataksija i arefleksija. AMAN i AMSAN su u pravilu aksonalni oblici GBS. Kod AMSAN u odnosu na AMAN su uz motorne, prisutni još i osjetni simptomi. Dijagnoza GBS se temelji na kliničkoj slici, analizi likvoa i EMNG nalazu. U likvoru nalazimo povišene proteine uz normalan broj leukocita, što se naziva albuminocitološka disocijacija. EMNG otkriva usporenje brzine provođenja električnog impulsa u živcu. U imunološkim testovima pronađena su brojna protutijela na gangliozide živca. U kliničkoj praksi dostupan je test IgG protutijela na razne vrste gangliozida,

Liječenje GBS možemo podijeliti na: suportivno, imunomodulacijsko te nove biološke lijekove i pristupe. Suportivne mjere uključuju fizikalnu rehabilitaciju, kontrolu autonomnih simptoma, primjenu mehaničke ventilacije, profilaksu duboke venske tromboze, , psihološku pomoć, postizanje adekvatne diureze i kontrolu boli. Imunomodulacijsko liječenje obuhvaća: plazmaferezu ili intravensku primjenu imunoglobulina. Plazmafereza je prvi poznati oblik liječenja. Ovim oblikom liječenja uklanjaju se protutijela i razni faktori koji sudjeluju u imunološkom procesu. Uspoređujući ju samo sa suportivnim liječenjem, postižu se značajno bolji rezultati u poboljšanju kliničke slike, oporavka, ishoda bolesti, bez značajnog porasta broja nuspojava. Drugi imunomodulacijski oblik liječenja je primjena intravenskih imunoglobulina. Njihovo djelovanje se temelji na neutralizaciji protutijela i inhibiciji protutijelima posredovana aktivacija komplementa. U dostupnim studijama nema razlike u liječenju plazmaferezom i imunoglobulinima. Primjena samih kortikosteroida nije se pokazala učinkovitom, dok primjena kortikosteroida s IVIG je pokazala kratkoročne dobrobiti. Eculizumab (inhibitor aktivacije komplementa) daje obećavajuće rezultate, no nove studije o navedenom lijeku su još u izradi.

Čimbenici koji su povezani s lošijom prognozom su starija životna dob, brz početak bolesti (manje od 7 dana), teška mišićna slabost prilikom hospitalizacije, potreba za mehaničkom ventilacijom i redukcija amplitude evociranog mišićnog potencijala distalno. Prisutnost i visok titar anti GM1 protutijela govori u prilog slabijem oporavku, kao i aksonalno oštećenje. U oko 10-15% bolesnika zaostaje teži neurološki deficit, u oko 5% bolesnika smrtni ishod. Relapsi se pojavljuju vrlo rijetko, u 2-3 % bolesnika.

4. Epidemiologija:

Guillain-Barre sindrom spada u rijetke bolesti te se pojavljuje s incidencijom od 1.2-1.7/100000 stanovnika godišnje. Prema istraživanju američkih autora incidencija GBS iznosi 1.2-3 na 100000 stanovnika (Alshekhlee A et al. 2008.).

Incidencija GBS raste s dobi te je tako incidencija u dobi od 15 godina iznosi oko 1.5/100000 stanovnika, a iznad 70 godina 8.6/100000 stanovnika (Prevots DR & Sutter RW 1997). Incidencija Guillain-Barre sindroma prema vodećim europskim istraživanjima varira između 1.2-1.6 na 100 000 stanovnika (Markoula S et al. 2002). Prema grupi britanskih autora incidencija se kretala između 1.2-1.5/100000 stanovnika (Rees JH et al. 1998) dok prema istraživanju švedskih autora incidencija Guillain Barre sindroma iznosi 1.77/100000 stanovnika (Jiang GX et al. 1978). Prema velikoj meta analizi američkih autora koja je obuhvaćala 1643 epidemiološke studije, u period od 1968.-2009. incidencija GBS se kretala između 1.2-2.3/100 000 ljudi (Sejvar JJ et al. 2011)

Značajnija je učestalost ovog sindroma u muškom spolu. Veću učestalost u muškog spola potvrđuje grupa švedskih i kanadskih autora, spominjući omjer od 1.5:1 u korist muškog spola (Hauck LJ et al. 2008). Valja naglasiti kako učestalost GBS raste u muškaraca s povećanjem životne dobi (Jiang GX et al. 1996).

Većina dosadašnjih studija pokazuju bimodalni oblik učestalosti GBS, pokazuju češću učestalost u dobi od 20-24 godine i 70-74 godine. Bimodalnu raspodjelu potvrđuje grupa nizozemskih autora ističući prvi pik u mladosti 15-35 godina, a drugi pik između 50-75 godina (Evans OB & Vedanarayanan V 1997). Prema jednoj studiji singapurskih autora, incidencija GBS je 1-2/100 000 u godini dana. Ovo istraživanje ne ističe bimodalni oblik učestalosti, već pokazuje porast incidencije za otprilike 20% svakih slijedećih deset godina. Spomenuti autori potvrđuju češću incidenciju GBS u muškaraca (Yuki N & Hartung HP 2012). Kineski autori ističu bimodalni oblik učestalosti bolesti po dobi, potvrđujući tako pojavu GBS u dobnim skupinama od 20-24 godine i 70-74 godine (Jiang GX et al. 1996).

Opisuje se češća povezanost u pojedinim obiteljima, o čemu svjedoči izvješće nizozemske grupe autora o prisutnosti GBS unutar 12 promatranih obitelji (Geleijns K et al. 2004).

Zanimljiv je svakako i podatak gore opisane švedske grupe istraživača, koji pokazuju i određenu distribuciju učestalosti ovog sindroma i prema godišnjem dobu. Na taj se način ističe učestalost GBS u ljetnim mjesecima, posebno kolovozu.

Ako promatrano raspodjelu učestalosti prema različitim oblicima GBS (kasnije navedeni u kliničkoj slici), AIDP je najčešći oblik GBS u razvijenom svijetu, dok AMAN i AMSAN se češće pojavljuju u Kini, Japanu i Meksiku (McKhann GM et al. 1993).

Nije dokazana povezanost GBS sa rasom (Ho TW et al. 1995).

Kako bi se vidjelo postoje li određeni imunološki ili genetski pokazatelji koji bi uvjetovali češću prezentaciju ove bolesti, provedena su imunološka i genetska istraživanja. Većina istraživanja, uključujući i veliko istraživanje američke grupe autora tvrdi da nema značajne povezanosti s HLA sustavom (Saunders M & Rake M 2004).

Novija su istraživanja uputila na češću povezanost s CD1 sustavom polimorfizma (Hughes RA & Cornblath DR 2005). Genetski polimorfizmi ciljnih gena ostaje područje istraživanja do današnjeg dana, nadajući se nekom jasnom markeru čija će prisutnost uvjetovati nastajanje bolesti.

5. Etiologija:

GBS ili akutni poliradiculoneuritis je stečena postinfektivna autoimuna upala perifernih živaca. U dvije trećine bolesnika s GBS, bolesnici navode prethodnu bakterijsku ili virusnu infekciju (Jacobs BC et al.1998). S tim se slažu i japanski autori navodeći da u 66% bolesnika s GBS prethodi infekcija respiratornog ili gastrointestinalnog sustava (Hahn AF 1998). Kao najčešći prethodni uzročnik u nastanku GBS navodi se bakterija *Campylobacter jejuni*. U studiji britanskih autora na kohorti od 103 bolesnika s GBS, u 26% bolesnika je dokazana infekcija navedenim uzročnikom (Visser LH et al. 1995). Prema zahvaćanju pojedinih organskih sustava, koje prethode GBS, na prvom su mjestu infekcije dišnog sustava, a potom slijede infekcije probavnog sustava (Nelson L et al. 2009). Analizirajući učestalost infekcija u GBS prema pojedinim uzročnicima, velike kontrolirane studije nizozemskih i kineskih autora, opisuju da je u 32% do 60% slučajeva GBS prethodila infekcija *C. jejuni* (van der Meché FG et al. 1997) i (Zautner AE et al.20014). Druge studije su pokazale da u 60-70% bolesnika s AMAN i AMSAN i 30% AIDP je prethodila infekcija s *C. jejuni* (McCarthy N & Giesecke J 2001). Bolesnici s dokazanom infekcijom s *C. jejuni* imaju lošiju prognozu, sporiji oporavak i veći postotak zaostalih neuroloških simptoma. Različiti tipovi *C. jejuni* infekcije pokazuju različitu geografsku rasprostranjenost (McCarthy N & Giesecke J 2001).

Prema grupi britanskih autora serološki dokaz prethodne infekcije je identificiran u 31% bolesnika s GBS. Među njima je u 14% dokazana *C. jejuni*, u 11% slučajeva CMV infekcija, B19 virus u 4%, Epstein Barr virus u 2% i *Mycoplasma pneumoniae* u 1% bolesnika (Winer JB et al. 1988). Prema istoj skupini istraživača simptomi dišnih infekcija prethodili su u 38% bolesnika, dok simptomi infekcija gastrointestinalnog sustava bili su u 17% bolesnika s GBS.

Kao drugi najčešći uzročnik koji prethodi GBS dokazan je citomegalovirus (CMV). U gore citiranoj studiji nizozemskih autora, infekcija s CMV je prisutna u 13% bolesnika s GBS. CMV infekcija kao drugi najčešći uzrok koji prethodi GBS sindromu opisuju poljski autori (Orlikowski D et al. 2011). Skupina nizozemskih autora je opisala da su infekcije uzrokovane *C.*

jejuni, citomegalovirusom, mikoplazmom pneumonie i Epstein-Barrom češće u bolesnika s GBS nego u slučaju drugih neuroloških poremećaja (Ropper AH 1992).

Nađena je povezanost pojave GBS s infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV), izraženije kod onih koji su značajnije imunokompromitirani. Nema razlike u kliničkoj slici i prognozi GBS u bolesnika koji imaju ili nemaju dokazan HIV. GBS se može pojaviti u bilo kojem stadiju HIV infekcije (Pileri PJ et al. 2003).

U literaturi su opisani i mnogi drugi predisponirajućih uzročnici kao npr. *Mycoplasma pneumonia*, Epstein-Barr virus, varicela zoster virus i virus humane imunodeficijencije (Kang JH et al. 2010). Među rijedim uzročnicima spominju se *Haemophilus influenzae*, *Borrelia burgdorferi*, para-influenza virus tip 1, influenza A virus, influenza B virus, adenovirus i herpes simplex virus (Winer JB et al. 1988).

Citirana grupa nizozemskih autora je u velikoj nacionalnoj studiji gore opisane predisponirajuće uzročnike podijelila prema redosljednosti učestalosti: *C. jejuni* u 32% slučajeva, CMV 13 % slučajeva, EBV u 10% slučajeva, dok su ostali uzročnici (*Haemophilus influenzae*, influenza virus tip A i B, adenovirus, herpes simplex virus, varicela zoster virus i virus parainfluenze) bili prisutni u 1% slučajeva (van der Meché FG et al. 1997).

Mali postotak bolesnika razvije GBS nakon cijepljenja, kirurškog zahvata, traume, transplantacije koštane srži, u bolesnika sa sustavnim eritematoznim lupusom, sarkoidozom i Hodgkinovim limfomom (Shin IS et al. 2006).

Rijetki su primjeri bolesnika koji su razvili GBS nakon cijepljenja. Najčešće se povezuje nastanak GBS s cijepljenjem protiv svinjske gripe, iako su podatci o povezanosti kontroverzni (Lasky T et al. 1998)

Velika studija britanskih autora o povezanosti GBS s rutinskim cijepljenjem protiv zaraznih bolesti prema kalendaru Britanskog epidemiološkog društva, pokazala je da nema rizika ili je rizik minimalan u nastanku GBS. Studija je uključivala 1.8 miliona bolesnika u 253 ordinacije obiteljske medicine između 1992 i 2000 (Hughes RA et al. 2006). Prema istim autorima početak GBS je zabilježen nakon 42 tjedna od dana cijepljenja. Na temelju podataka američkog registra

cijepljenih od sezonske gripe u 1992-1993 ili 1993-1994 cijepljenje nije statistički povećalo rizik za nastanak GBS. Uzimajući u obzir rezultate iz dvije gore navedene sezone, nađeno je da se GBS pojavljuje kao jedan novi slučaj na milion cijepljenih (Lasky T et al.1998). Godišnji izvještaji američkog epidemiološkog društva od 1996. do 2003. o pojavi GBS nakon cijepljena cjepivom sezonske gripe, govore u prilog smanjenju broja novih slučajeva (Haber P et al. 2004). Prema podacima kanadskog registra cijepljenih vakcinom protiv sezonske gripe, nije zabilježen veći postotak hospitalizacija u bolnici kao posljedica nastanka postvakcinacijskog GBS (Juurlink DN et al. 2006).

Prema europskoj studiji o učestalosti GBS nakon cijepljenja protiv H1N1 gripe, nije zabilježena veća učestalost pojave ovog sindroma (De Wals P et al. 2012).

Za razliku od europske studije, kanadski autori su pronašli statistički značajan rizik od nastanka GBS u ispitanika koji su se cijepili protiv H1N1 gripe u period unutar 8 tjedana. Broj postvakcinalnih slučajeva GBS je dva na million cijepljenih (Baxter R et al. 2012).

U velikom istraživanju američke grupe autora učestalost GBS nakon cijepljenja protiv sezonske gripe relativni rizik iznosio je 1.7 slučajeva na milion cijepljenih (Souayah N et al. 2009). Ista grupa autora je opisala 802 slučaja GBS sindroma među svim cijepljenim sezonskim cjepivom protiv gripe u razdoblju od 1990 do 2009. Izračunali su učestalost GBS od 0.46 slučajeva na 1 000 000 cijepljenih osoba (Souayah N et al. 2012). Novija istraživanja dovode u pitanje povezanost GBS s cijepljenjem, pozivajući se na podatke američkih istraživača o nepostojanu statistički značajne povezanosti veće učestalosti GBS nakon cijepljenja protiv sezonske gripe i H1N1 virusa gripe. *Preliminary results: surveillance for Guillain-Barré syndrome after receipt of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine - United States, 2009-2010.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Jun 4 2010;59(21):657-61. Grupa međunarodnih autora nije dokazala povezanost između cijepljenja protiv sezonske gripe s učestalosti nastanka GBS (Kawai AT et al. 2014). Velika europska studija u kojoj je bilo uključeno 5 europskih zemalja, nije dokazala veću učestalost GBS kod ljudi koji su cijepljeni protiv pandemijske H1N1 gripe (Dieleman J et al. 2009). Isti rezultati su opisani na 89.6 miliona cijepljenih Kineza (Liang XF et al. 2011).

Uspoređivana je klinička slika i smrtnost među bolesnicima s GSB uzrokovanim drugim prethodnim infektom i postvakcinalni GSB te nije bilo statistički značajne razlike u navedenim parametrima.

Nije još u potpunosti definirana povezanost GBS s cijepljenjem antirabijesnim cjevivom.

U literaturi je zabilježeno nekoliko slučajeva GBS uzrokovanih kvadrivalentnim meningokoknim cjevivom. *Guillain-Barré syndrome among recipients of Menactra meningococcal conjugate vaccine--United States, June-July 2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Oct 14 2005;54(40):1023-5.*

Isto tako nije zabilježena veća učestalost GBS nakon cijepljenja antitetanusnim cjevivom, a naručito u odnosu na populaciju koja nije cijepljena (Tuttle J et al. 1997).

Nije dokazana povezanost GBS s cjevivom protiv hepatitisa B (Shaw FE Jr et al. 1988).

U zajedničkoj latinoameričkoj studiji nije dokazana povezanost GBS s cjevivom protiv ospica (da Silveira CM et al. 1997).

U jednoj studiji španjolskih autora u malog broja bolesnika koji su liječeni adalimumabom (antagonist TNF alfa) dokazan je nastanak GBS. (Shin IS et al. 2006).

GBS je isto tako dokazan u dva bolesnika koji su liječeni izotretioninom (Lehmann HC et al. 2010).

Opisana je povezanost AMAN oblika GBS s operacijom jednjaka (Machado FC et al. 2006).

Isto tako povezuje se češća učestalost GBS sindroma s uzimanjem pojedinih lijekova. U velikoj case-control studiji, bolesnici s GBS su naveli korištenje penicilina i antidijaroika. Uporaba oralnih kontraceptiva bila je značajno niža u bolesnicima oboljelih od GBS te je time potvrđena hipoteza o mogućoj protektivnoj ulozi oralnih kontraceptiva kod oboljenja od GBS (Stricker BH et al. 1994).

Slično istraživanje provedeno je dvije godine kasnije te zbog oskudnih podataka nije nađena povezanost između pojave GBS s korištenjem navedenih lijekova (Awong IE et al. 1996).

Opisani su slučajevi pojave GBS nakon uzimanja antagonista čimbenika nekroze tumora (TNF) u liječenju reumatoidnog artritisa. Isto tako u literaturi su zabilježeni pojedinačni slučajevi nakon uzimanja slijedećih lijekova: streptokinaze, izotretionina, danazola, kaptoprila, soli zlata i heroína (Kurmán PT et al. 2009).

Prema velikoj američkoj istraživačkoj skupini, dokazana je statistička povezanost florokinolona s neuropatijam, uključujući i GBS. Peripheral neuropathy and Guillain-Barré syndrome risks associated with exposure to systemic fluoroquinolones: a pharmacovigilance analysis. *Ann Epidemiol.* Jan 2 2014.

6. Patofiziologija

Izloženost pojedinim infekcijama ili cjepivu aktivira imunski sustav te time dovodi do upalne reakcije usmjerene na mijelin ili akson. Predisponirajuće infekcije imaju učinak okidača (trigger) na imunski sustav, koji potom dovode do akutne upale ovojnice perifernog živca. Mijelin, sastavni dio ovojnice mijeliniziranog živčanog vlakna, sadrži različite gangliozide i glikolipide, kao npr. GM1, GM2, GD1b, koji su slični liposaharidnim antigenima bakterijske/virusne ovojnice ili molekularne strukture cjepiva (Yuki N & Hartung HP 2012).

U 80% bolesnika s GBS dokazano je oštećenje mijelina, a u preostalih 20% dominira gubitak aksona. U težim slučajevima, kao npr. u varijantama AMAN ili AMSAN, dolazi do aksonalne degeneracije i mnogo je teži i oskudniji oporavak funkcije živca.

Antigangliozidna protutijela IgG i IgM na GM1, GM1b, GD1a, GalNAc-GD1a, GD1b, GT1a i GQ1b imaju važnu ulogu u patogenezi GBS, što potvrđuju i njemački istraživači. U svojoj studiji su uspoređivali učestalost opisanih protutijela u djece i odraslih. Na temelju njihovih rezultata u djece je zabilježen manji postotak nastanka navedenih protutijela. Nema razlike u težini bolesti u bolesnika s pozitivnim i negativnim poznati, antigangliozidnim protutijelima (Schessl J et al. 2007).

Stanična i humoralna imunost igraju važnu ulogu u razvoju bolesti. Patološke promjene u bolesnika s GBS uključuju limfocitnu infiltraciju perifernih živaca i makrofagima posredovanu upalu mijelina. U imunologiji ovaj oblik imunološkog odgovora u kojem ključnu ulogu imaju strani antigeni koji su pogriješno prepoznati kao antigeni, a koji su dio perifernog živca, zove se molekularna ili antigenska mimikrija te se vjeruje da igra ključnu ulogu u nastanku GBS. Gore opisani slijed događaja dovodi do autoimunosne upale perifernih živaca, oštećujući njihovu funkciju u provođenju električnih impulsa što se na kraju očituje mišićnom slabošću i osjetnim poremećajima. Najbolji primjer gore opisane kaskadne reakcije je upalnom zahvaćen GM1 gangliozid mijelina, koji je u 20-50% slučajeva promijenjen u bolesnika s GBS, kojima je prethodila *C. jejuni* infekcija. U bolesnika u kojih je prethodila infekcija *C. jejuni*, serološki su

dokazana i protutijela na GM1, GD1a, GalNaC-GD1a i GD1b, koje obično nalazimo u aksonalnim oblicima GBS (AMAN i AMSAN) (Kieseier BC et al. 2004)

U MFS najčešće je upalno promijenjen GQ1b gangliozid.

Grupa japanskih autora u svom istraživanju o AMAN je povezala infekciju *Campylobacter jejuni* i pojavu protutijela na GM1 monosijalogangliozid, kao važnu ulogu u nastanku ovog oblika GBS (Yuki N et al. 1990). Grupa kineskih autora u bolesnika s AMAN je dokazala postojanje protutijela i depozita komplementa na aksone perifernog živca (Hafer-Macko C et al. 1996). U AMSAN obliku su isti procesi, samo su teži i vode do vrlo teške aksonalne degeneracije.

U većini slučajeva GBS prethodi infekcija s *C. jejuni* koja može prouzrokovati stvaranje protutijela na specifične gangliozide uključujući GM1, GD1a, GalNac-GD1a i GD1b koji su jasno povezani s AMAN ili AMSN (Ogawara K et al. 2000).

Nakon infekcije *C. jejuni* mogu nastati protutijela na GQ1b gangliozid, koji je dio mijelinske ovojnice okulomotornog živca te dovode do nastanka MFS (Jacobs BC et al. 1997). Pacijenti s infekcijom *C. jejuni* kod kojih ne dolazi do razvoja GBS, ne stvaraju protutijela na opisane gangliozide. O ovoj pojavi su pisali kineski autori (Rees JH et al. 1995). Genetički polimorfizam *C. jejuni* kao i imunogenetski čimbenici, koji određuje ekspresiju gangliozida u domaćina, igraju važnu ulogu u razvoju GBS (Koga M et al. 2005).

Studije na zečjim modelima su dokazale da protutijela na GM1 djeluju na Na voltežne kanale u Ranivierovom čvoru, dok iste studije s protutijelima na GQ1b u mišjim modelima pokazuju isti učinak na Na kanale, što dovodi do blokade opisanih kanala te reverzibilnih poremećaja provođenja živčanih impulsa (Yuki N et al. 2007).

Isto tako postoji poveznica između infekcija uzrokovanih sa *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, cytomegalovirus i nastanka specifičnih protutijela u bolesnika s GBS (Kieseier BC et al 2004).

Francuski autori su na kohorti od 249 bolesnika s različitim oblicima GBS, prikazali učestalost, specifičnost i kliničku važnost pojedinih antigangliozidnih protutijela u GBS (Caudie C et al. 2002). U 36% bolesnika s GBS su bila pozitivna protutijela na gangliozide. U 62% bolesnika je bio izotip IgG protutijela, u 26% izotip IgG+IgM, a u 12% IgM izotip protutijela na gangliozide. U 14% bolesnika su zabilježene niske vrijednosti anti-GM1 i GD1b IgM. 50% bolesnika nisu imali protutijela na gangliozide. U ovih bolesnika infekcija je prethodila u 62% slučajeva, a najčešći uzročnici su bili *C.jejuni* i citomegalovirus.

Na temelju učestalosti antigangliozidnih protutijela i gangliozida na koji su ta protutijela usmjerena, GBS možemo podijeliti na 6 imunokliničkih oblika:

- 1) anti-GM1 i GD1b IgG i IgG > IgM u AMAN nakon infekcije *C. jejuni*,
- 2) anti-GD1a IgG u AMAN nakon infekcije *C.jejuni*
- 3) anti-GQ1b IgG u MFS
- 4) anti- GT1b gangliozid i polisialogangliozid IgG u oblicima s zahvaćanjem moždanih živaca
- 5) anti-GD1b IgG u bolesnika s GBS koji se prezentira samo
- 6) anti-GM2 IgM u 11 bolesnika s GBS kojemu je prethodila CMV

Prema istraživanju britanskih autora, GBS je prethodila infekcija *C. jejuni* u 44.6% bolesnika, citomegalovirus u 5-15%, EBV u 2-10% i *M. pneumonie* u 1-5% bolesnika. U različitim oblicima GBS je i različita učestalost infekcija koje mu predhode. Kod oblika GBS, za koje je karakteristična aksonalna degeneracija, češći uzročnik je *C. jejuni* u odnosu na druge gore navedene uzročnike. U bolesnika s osjetnim simptomima češće je prethodila infekcija s citomegalovirusom (Hughes RA et al. 1999). Prema ovoj grupi autora u 14-50% bolesnika dokazana su protutijela na GM1 gangliozide te su prisutna u bolesnika s AMAN i AMSAN. Protutijela na GQ1b su usko povezana s MFS. Ova grupa britanskih autora ističe važnost limfocita T u patogenezi većine ili pak svih oblika GBS. Eksperimentalni modeli na limfocitima T su pokazali da su dovoljni za indukciju autoimunog neuritisa. Najvjerojatniji mehanizam je njihova interakcija s tri mijelinska proteina P2, PO i PMP22. CMV infekcija je značajno povezana s protutijelima na GM2 gangliozid.

U tijeku su brojne studije koje nastoje dokazati različite imunološke i genetske čimbenike, koji uz gore navedene, dovode do nastanka GBS.

7. Klinička slika

GBS se očituje progresivnom, simetričnom mišićnom slabošću udruženom s oslabljenim ili potpuno odsutnim dubokim tetivnim refleksima. Bolesnici se obično javljaju liječniku nakon nekoliko dana od početka simptoma. Simptomi mogu varirati od blage nemogućnosti hoda do kompletne paralize svih udova, facijalnih, bulbarnih i respiratornih mišića.

Prema istraživanju američke skupine autora (Ropper AH 1992) u 90% bolesnika, mišićna slabost se pojavi u nogama, dok u 10% slučajeva slabost se pojavljuje u mišićima lica i ruku.

Zahvaćenost respiratorne muskulature, koja zahtjeva mehaničku ventilaciju, razvija se u 10-30% bolesnika. Američki autori su opisali da u 11% bolesnika koji su imali simptome plućnih bolesti, mehanička ventilacija bila je potrebna u 9.1%. Isti autori smatraju da plućni simptomi uz stariju dob, druge komorbiditete (prvenstveno kardijalne geneze) i sepsu znače lošiju prognozu (Alshekhlee A et al. 2008).

Slabost facijalne i orofaringealne muskulature se pojavljuje u više od 50% bolesnika. Slabost okulomotorne muskulature se pojavljuje oko 15% bolesnika.

Parestezije u rukama i nogama udružene sa slabošću mišića udova pojavljuje se u više od 80% bolesnika. Obično se najprije javljaju parestezije, a nakon toga dominiraju motorički simptomi. Probadajuća bol u mišićima je opisana u 66% bolesnika prilikom pregleda. Prema britanskim autorima (Moulin DE et al. 1997) na skupini od 55 bolesnika je opisana umjerena do jaka bol u mišićima kao česti rani simptom GBS. Jaku bol opisuje 47.3% bolesnika. Jačina boli nije prognostički čimbenik. Regresija boli obično nastupa unutar 8 tjedana dok paresteziju obično perzistiraju dulje vrijeme. Slične rezultate istraživanja opisuje i nizozemska grupa autora (Ruts L et al. 2010).

Autonomna disfunkcija se pojavljuje u do 70% bolesnika prilikom prvog pregleda. To su sljedeći simptomi: tahikardija, retencija urina, hipertenzija s izmjenjujućom hipotenzijom, ortostatska

hipertenzija, bradikardija i druge aritmije, ileus i poremećaj znojenja. Ove simptome valja prepoznati na vrijeme kako ne bi progredirali i izazvali smrt bolesnika.

Rijeđe manifestacije GBS uključuju: edem papile, facijalne miokimije, gubitak sluha, pozitivne meningealne znakove, paralizu plicae vocalis, promjene stanja svijesti i sindrom neprimjerenog lučenja ADH (Ropper AH et al. 1991).

Ponekad je s GBS povezan sindrom stražnje reverzibilne encefalopatije, koja je poznatija u literaturi kao reverzibilna stražnja leukoencefalopatija. Najnovije istraživanje o ovom rijetkom sindromu i njegovoj povezanosti u GBS opisali su belgijski autori (Etxeberria A et al 2012).

7.1 Oblici GBS

Na temelju kliničke slike, elektrofizioloških testiranja i patohistološkog nalaza, GBS možemo podijeliti na tri oblika: akutnu upalnu demijelinizacijsku polineuropatiju (AIDP), akutnu motornu aksonalnu neuropatiju (AMAN) i akutnu motornu i osjetnu neuropatiju (AMSAN).

Grupa australskih autora je u velikoj retrospektivnoj analizi 355 bolesnika s GBS iz sedam bolničkih centara u 168 bolesnika opisala AIDP, u 35 MFS, u 17 AMAN i 4 AMSAN. U 66% bolesnika je opisana teža klinička slika, od čega je 24% zahtijevalo mehaničku ventilaciju (Blum S et al. 2013).

7.1.1. Akutna upalna demijelinizacijska polineuropatija (ADIP)

Najčešći oblik GBS u Evropi i sjevernoj Americi je akutna upalna demijelinizacijska polineuropatija (AIDP), koja se pojavljuje u 85-90% bolesnika. Tipična klinička prezentacija AIDP je progresivna slabost mišića koja započinje u nogama te zahvaća sva četiri uda. Pri prvom pregledu zahvaćenost sva 4 uda ima 60% bolesnika. U drugom tjednu od početka bolesti nastupa kulminacija bolesti u 50% bolesnika, a do kraja 4-tog tjedna u 90% bolesnika. Mišićna slabost u rukama izraženija je u proksimalnom nego u distalnom dijelu. Slabost orofaringelane muskulature je prisutna u 40% bolesnika. Oporavak mišine slabosti obično nastaje nakon 1-4 tjedna od kulminacije bolesti. U 1/3 bolesnika potrebna je mehanička ventilacija. Osjetni simptomi (parestezije) obično prethode ovom obliku GBS i rijede su prisutni u proksimalnim

dijelovima udova. U 2/3 bolesnika nastaju autonomne disfunkcije, od kojih je najčešća sinusna tahikardija. Posturalna hipotenzija i otežano gutanje se rijede manifestira.

Patofiziološki ciljno mjesto nastanka upale je mijelinska ovojnica perifernog živca. Proces demijelinizacije obično započinje na razini korijena živca u spinalnom kanalu, što dovodi do usporavanja provođenja električnih impulsa i rezultira mišićnom slabošću. Daljna demijelinizacija živaca uzrokuje napredujuću paralizu. Proces remijelinizacije se pojavljuje relativno brzo, najčešće unutar nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci. U malog broja bolesnika javlja se i značajno sekundarno aksonalno oštećenje s odgođenim i nepotpunim oporavkom. Najranije promjene u neurofiziološkim istraživanjima koje se vide kod bolesnika s AIDP su produžen ili odsutan F val i odsutnost H refleksa. Japanski autori su opisali produžen P vala u perifernim živcima gornjih i donjih udova (Kimura J 1978). Odsutnost H refleksa bila je u 97% bolesnika s GBS prema istraživanju američke skupine autora (Gordon PH & Wilbourn AJ 2001). U bolesnika s AIDP nije uobičajan nalaz usporenja brzine provođenja električnih impulsa duž perifernog živca do 3-4 tjedna bolesti (Albers JW et al. 1985). U prvim danima nakon pojave simptoma u nekih bolesnika nalazimo uredan osjetni odgovor suralnog živca, dok medijanus i ulnarni živac imaju zahvaćen osjetni odgovor (Derksen A et al. 2014).

Biopsija suralnog živca ima malu do umjerenu osjetljivost i visoku specifičnost za AIDP, u odnosu na druge oblike. Ukoliko je prisutna redukcija amplitude mišićnog evociranog potencijala za 20% od normalnih vrijednosti, unutar 30 dana od početka bolesti, u ovih bolesnika je prisutna lošija prognoza. EMNG nalaz oslabljenih mišića pokazuje smanjenu gustoću inervacijskog uzorka i smanjenu podražljivost perifernih živaca koja u nekih oblika bolesti, kao što je to AMAN, mogu biti do stupnja potpune nepodražljivosti. Mali postotak bolesnika s AIDP razvije sekundarnu aksonalnu degeneraciju.

7.1.2. Akutna motorna aksonalna neuropatija (AMAN):

Akutna motorna aksonalna neuropatija je primarno aksonalni oblik GBS (Feasby TE et al. 1986). Manifestira se akutnom/subakutnom kliničkom slikom, u kojoj je prisutna relativno simetrična slabost mišića udova, difuzna arefleksija, slabost mišića lica i orofaringealne muskulature i

respiratorna insuficijencija. U većine bolesnika prethodi infekcija *C. jejuni*, što potvrđuje velika studija japanskih autora kojom su gotovo u svih bolesnika s AMAN prethodila infekcija *C. jejuni* (Ogawara K et al. 2000). Najčešće se pojavljuje u zemljama Dalekog istoka npr. Japanu i Kinu te češće u mlađih ljudi. Veća je učestalost ljeti. Gore opisane zaključke potvrđuje kineska grupa autora (Ye Y et al. 2013). U AMAN obliku očuvani su duboki tetivni refleksi, a osjetni živci nisu zahvaćeni. U kliničkoj slici i oporavku nema značajnije razlike u odnosu na AIDP (Ho TW et al. 1995). Ovaj oblik se razlikuje od AIDP na temelju selektivnog zahvaćenja motoričkih živaca te na temelju elektrofizioloških značajki (Ho TW et al. 1995). U AMAN su amplitude potencijala distalnih motornih živaca u početku bolesti niske, ali s oporavkom se povećavaju. Nema zahvaćenosti osjetnih živaca niti prisutne demijelinizacije perifernog živca. F val može biti odsutan, no nikada nije produžen. Nema značajnog usporavanja brzine provođenja impulsa, povećanja disatalne latencije i temporalne disperzije u odnosu na ADIP.

7.1.3. Akutna motorna i osjetna aksonalna neuropatija (AMSAN):

Akutna senzomotorna aksonalna neuropatija (AMSAN) je primarno aksonalni oblik GBS. AMSAN se obično očituje tetraparezom ili distalnom mišićnom slabošću, arefleksijom i respiratornom insuficijencijom, gubitkom dubokih tetivnih refleksa i distalnim gubitkom osjeta. Elektrofiziološke studije pokazuju blago smanjene brzine provođenja impulsa, udruženo sa značajnim smanjenjem mišićne akcije i osjetnih živčanih akcijskih potencijala (Rostásy KM et al. 2005).

Uz AMAN, ovaj oblik je češći u Kini, Japanu i Meksiku, što potvrđuje i istraživanje američkih autora (McKhann GM et al. 1993).

AMSAN je teži oblik od AMAN u kojem su uz motorna vlakna, zahvaćena i osjetna, sa značajnom aksonalnom degeneracijom. Obično je kod ovog oblika prisutan odgođen i nepotpun oporavak (Griffin JW et al. 1996). Patohistološki, riječ je o dominantno aksonalnoj ozljedi motornih i osjetnih živčanih vlakana. U AMSAN neurofiziološki značajno su smanjeni osjetni i motorni odgovori. Za razliku od demijelinizacijskih oblika, AMSAN ima samo blago smanjenu brzinu provođenja impulsa, dok su značajno sniženi akcijski potencijali u mišiću i osjetnim vlaknima. Aksonalna degeneracija kod ovih pacijenata je obilježena opsežnom denervacijom.

7.1.4. Miller Fisherov sindrom (MFS):

U tipičnoj prezentaciji, MFS se očituje oftalmoplegijom, ataksijom i arefleksijom. U 25 % bolesnika će se razviti slabost ekstremiteta (Lo YL 2007). U nepotpunim oblicima ove bolesti prisutna je samo oftalmoplegija bez ataksije ili ataksija bez oftalmoplegije. U ovom obliku prisutnost protutijela na GQ1b je dokazana u 85-90% bolesnika (Willison HJ et al. 1993). Neurofiziološke studije pokazuju smanjen ili odsutan osjetni odgovor bez usporenja brzine provođenja u osjetnom živcu. Kada je ovaj oblik udružen sa slabošću mišića, tada vrijedi isti obrazac za motorna vlakna kao kod AIDP. O učestalosti kliničkih manifestacija, kao i neurofizioloških obilježja, na 10 bolesnika je prikazala američka skupina autora (Fross RD et al. 1987).

Ukoliko je MFS povezan s encefalitisom moždanog debla, tada govorimo o Bickerstaffovm encefalitisu. Nije samo klinički povezan s MFS, već je i za Bickerstaffov encefalitis karakteristična prisutnost protutijala GQ1b gangliozid i dobar odgovor na terapiju intravenskim imunoglobulinima ili plazmaferezom (Winer JB 2001).

7.1.5. Faringealna-cervikalna–brahijalna slabost:

Ovo je oblik GBS obilježen slabošću mišića orofarinksa, vrata i ramena udružen s poremećajem gutanja. Često je prisutna i slabost mišića lica. Obično nema slabosti u nogama te su očuvani duboki tetivni refleksi donjih ekstremiteta. Ovaj oblik može se preklapati s MFS (Nagashima T et al. 2007). Neki bolesnici s ovim oblikom GBS imaju dokazana IgG na GT1a, GQ1b i rijede na GD1a.

7.1.6 Paraparetički oblik:

Ovaj blagi oblik GBS karakterizira slabost ograničena na donji dio tijela (van den Berg B et al. 1984). Manji broj bolesnika ima slabost u rukama. U većine takvih bolesnika oslabljeni su ili

potpuno odsutni refleksi u gornjim eksreemitetima, a u 90 % bolesnika dokazane su abnormalnosti u elektrodijagnostičkim studijama.

7.2. Rijedi oblici GBS:

Akutna pandisautonomija se očituje proljevima, slabošću, povraćanjem, bolovima u truhu, ileusom, ortostatskom hipotenzijom, urinarnom retencijom, abnormalnostima zjenice, poremećajima srčanog ritma, poremećajima znojenja, salivacije i suznog aparata. Uz navedena tegobe mogu biti prisutni i osjetni simptomi, dok su refleksi odsutni ili oslabljeni. Ovaj oblik pokazuje dobar odgovor na liječenje imunoglobulinima. Uz AMAN, ovaj oblik je češći u Kini, Japanu i Meksiku, što potvrđuje i istraživanje američkih autora (McKhann GM et al. 1993) i (Koike H et al. 2010). U literaturi o ovom obliku GBS pišu japanski autori na kohorti od 21 bolesnika.

Čisti osjetni oblik GBS koji zahvaća debela osjetna vlakna, dovodi do značajne senzorne ataksije. Prisutna je slaba zahvaćenost motornih vlakana. Obično su odsutni refleksi. U imunološkim analizama često su prisutna protutijela na GD1b (Wicklein EM et al. 1997).

Među rijetke oblike spada i facijalna diplegija s distalnim parestezijom udova, paraliza šestog moždanog živca s distalnim parestezijama i bilateralna lumbalna radikulopatija.

8. Dijagnostika GBS

Dijagnoza GBS se temelji na kliničkoj slici, analizi likvora i EMNG nalazu.

U kliničkoj slici kako je gore opisano dominira progresivna simetrična mišićna slabost, uz oslabljene ili odsutne duboke tetivne reflekse. Mišićna slabost varira od blage slabosti do gotovo potpune paralize mišića udova, lica, dišnih i bulbarnih mišića.

Analizom cerebrospinalne tekućine u bolesnika s GBS nalaze se povišeni proteini uz normalan broj leukocita. Ovaj nalaz se naziva albuminocitološka disocijacija koja se može naći u ranom stupnju bolesti, iako u 20% bolesnika nalaz je uredan u prvim tjednima bolesti. Kasnije je u svih bolesnika prisutna povišena razina proteina u likvoru. Prema istraživanjima japanske skupine autora u prvom tjednu od početka bolesti, 18-22% bolesnika ima povišene proteine u likvoru, dok u trećem tjednu ovaj nalaz je prisutan u 75% bolesnika (Nishimoto Y et al. 2004). U slučaju perzistiranja urednog nalaza likvora isključuje se GBS. Povišeni proteini su posljedica povećane propusnosti krvno-moždane barijere. Prema istraživanju američke skupine autora u 73% bolesnika bili su povišeni proteini u CSL u trećem tjednu bolesti, a u prvom tjednu normalna vrijednost proteina je bila prisutna u 33-50% bolesnika (Ropper AH et al. 1991). Kao što je gore navedeno u likvoru bolesnika s GBS nalazimo normalan broj leukocita, no ipak u manjeg broja bolesnika povišen je broj bijelih krvnih stanica. O ovoj značajci također su pisali gore navedeni autori. Ako je u likvoru broj stanica veći od 50 treba misliti na HIV.

EMNG otkriva smetnje provođenja kroz periferne živce ili usporenje brzine provodljivosti živca.

Kliničke neuroelektrofiziološke studije su pokazale da je riječ o akutnoj polineuropatiji s dominantno demijelinizacijskim karakteristikama u AIDP, dok u AMAN i AMSAN dominiraju aksonalna oštećenja.

Imunološki su dokazana brojna protutijela na gangliozide živca. Imunološka reakcija usmjerena na epitope (gangliozida) mijelina i Schwannovih stanica, dovodi do akutnog demijelinizacijskog oblika GBS, dok imunološke reakcije na epitope aksonalne membrane dovode do akutnih

aksonalnih oblika GBS. Tako u 85-90% slučajeva s Miller Fisher oblikom GBS prisutna su protutijela na GQ1b. Protutijela na GM1, GD1a, GalNac-GD1a i GD1b nalaze se u aksonalnim varijantima GBS. Protutijela na GT1a su povezana sa otežanim gutanjem, dok se protutijela na GD1b nalaze u čistim osjetnim oblicima GBS. U kliničkoj praksi dostupan je test IgG protutijela na GQ1b antigene u MFS koji je prema američkim autorima osjetljiv u 85-90% slučajeva (Willison HJ et al. 1993).

8.1 Dijagnostički kriteriji za GBS:

Smjernice Nacionalnog instituta za neurološke poremećaje i moždani udar imaju važnu ulogu u postavljanju dijagnoze (Criteria for diagnosis of Guillain-Barré syndrome. Ann Neurol 1978; 3:565). Smjernice sadrže obvezne i dodatne kriterije.

8.1.1 Obvezni kriteriji su:

- progresivna slabost više od jednog ekstremiteta, koja varira od blage slabosti jednog do paralize sva četiri ekstremiteta, trupa, bulbarne i facijalne muskulature te vanjske oftalmoplegije
- arefleksija (obično je tipičan nalaz potpune arefleksije, no za dijagnozu je dovoljna i distalna arefleksija npr. koljena)

8.1.2 Dodatni kriteriji su:

- progresija simptoma unutar nekoliko dana do četiri tjedna,
- relativna simetrija simptoma,
- blagi osjetni simptomi ili znakovi,
- zahvaćanje moždanih živaca (bilateralna slabost mišića lica)
- oporavak koji počinje dva do četiri tjedna po završetku progresije bolesti,
- autonomna disfunkcija,
- afebrilitet na početku bolesti,
- povišeni proteini u likvoru s brojem stanica $<10/\text{mm}^3$,
- elektrodijagnostičke abnormalnosti u skladu s GBS.

Slijedeći simptomi mogu otežati postavljanje dijagnoze GBS: razina poremećaja osjetne funkcije (smanjenje ili gubitak osjeta ispod razine leđne moždine koja se određuje neurološkim pregledom), značajna perzistirajuća asimetrična slabost mišića, teška perzistirajuća disfunkcija crijeva i mokraćnog mjehura i više od 50 leukocita u likvoru.

Gore opisani dijagnostički kriteriji mogu se primijeniti u 80-90% bolesnika s GBS, naročito u onih s AIDP. Prema velikoj studiji talijanskih autora 84.3% bolesnika s GBS uklapaju se u gore opisane kriterije, dok u 15.7% bolesnika imaju druge sindrome (Govoni V et al. 1999).

Diferencijalna dijagnoza uključuje druge akutne polineuropatije, kroničnu upalnu demijelinizacijsku polineuropatiju, bolesti leđne moždine, neuromišićne spojnice i mišića.

U odnosu na kroničnu upalnu demijalinizacijsku polineuropatiju (CIDP), GBS je monofazična bolest i nastaje akutno, odnosno od prvih simptoma do kulminacije dolazi unutar 4 tjedna, CIDP u odnosu na GBS ima progresiju simptoma i nakon četiri tjedna i ima češće relapse. Početak bolesti u GBS je lako identificirati, dok u CIDP početak je nejasan. Predisponirajući događaji su češći u bolesnika s GBS u odnosu na CIDP (Ruts L et al. 2010). U 2% bolesnika s AIDP se razvija CIDP.

Ostale polineuropatije koje se mogu zamijeniti s GBS su: nedostatak vitamina B1, otrovanje arsenom i n-hexanom, vaskulitis, Lymeova bolest, porfirija, sarkoidoza, leptomeningealne bolesti i paraneoplastični sindrom.

U poremećaje leđene moždine koji mogu oponašati GBS spadaju kompresija leđne moždine i akutni transverzalni mijelitis. Rani simptomi disfunkcije crijeva i mokraćnog mjehura i značajni osjetni ispadi razlikuju ove bolesti od GBS. Dijagnoza se sa sigurnošću postavlja magnetskom rezonancom. (Perry JR et al. 2994).

U bolesti neuromišićne spojnice koje možemo zamijeniti s GBS su: botulizam, miastenija gravis i Lambert-Eatonov mijastenički sindrom. Obično se očituju pojavom akutne slabosti uz izostanak osjetnih simptoma. Dijagnoza se postavlja uz pomoć EMNG i laboratorijskih testova.

Mišićne bolesti koje imaju sličnost s GBS su akutni polimiozitis, miopatija i neuropatija u bolesnika u intenzivnoj skrbi, koji se prezentiraju akutnom paralizom. Visoke doze kortikosteroida, neuromišićna blokada, sepsa i multiorgansko zatajenje igraju važnu ulogu u nastanku ovih bolesti.

Diferencijalna dijagnoza Miller Fischer sindroma (MFS) može se zamijeniti s moždanim udarom u području moždanog debla. Valja isto tako razlikovati MFS od Wernickove encefalopatije (WE) i encefalitisa moždanog debla. Ove bolesti su povezane s promjenom stanja svijesti, a bolesnici s WE obično imaju nistagmus, koji obično ne nalazimo kod MFS.

9. Liječenje

GBS zahtjeva bolničko liječenje zbog praćenja respiratornih i vegetativnih funkcija, kao i primjene imunomodulacijske terapije. U određenih bolesnika potrebno je i liječenje u jedinicama intenzivnog liječenja, a riječ je uglavnom o bolesnicima s težom kliničkom slikom i mogućom vegetativnom disfunkcijom. Unatoč svim mjerama hospitalnog liječenja, još i danas smrtni se ishod pojavljuje u oko 5% bolesnika (Nobuhiro Y et al. 2012).

Liječenje GBS možemo podijeliti na suportivne mjere liječenja, imunomodulacijsko liječenje te na nove biološke lijekove i pristupe koji se još ispituju.

9.1. Suportivna terapija:

Suportivne mjere su iznimno važne u liječenju GBS jer se oko 30% bolesnika manifestira zatajenjem disanja te zahtjeva mehaničku ventilaciju (Hughes RA et al. 2005).

Francuska grupa autora je na kohorti od 722 hospitaliziranih bolesnika s GBS opisala da je mehanička ventilacija bila potrebna u 313 bolesnika (43%). Ista grupa autora je identificirala nekoliko rizičnih čimbenika koji dovode do respiratornog zatajenja i potrebe za mehaničkom ventilacijom. Rizični čimbenici koji dovode do gore navedenog stanja su: nemogućnost kašljanja, ustajanja, podizanja glave i ruke, povišeni jetreni enzimi i vrijeme od početka bolesti do prijema manje od 7 dana. Bolesnici koji imaju barem 4 navedena čimbenika, u više od 85% slučajeva zahtjevaju mehaničku ventilaciju (Sharshar T et al. 2003). Odvajanje od mehaničke ventilacije se preporučuje nakon urednih pulmoloških testova i poboljšanja mišićne slabosti.

Autonomni simptomi (opisani u kliničkoj slici), također mogu zahtijevati liječenje u jedinicama intenzivnog nadzora. Stoga se većina bolesnika s GBS, koji se prezentiraju nekom autonomnom disfunkcijom, inicijalno hospitalizira u jedinice intenzivnog liječenja zbog praćenja kardijalne, respiratorne i hemodinamske funkcije (Zochodne DW et al. 1994). Blaži oblici bolesti se liječe na odjelima.

Autonomna disfunkcija se pojavljuje u 70% bolesnika s GBS, dok se teži oblici pojavljuju u 20% bolesnika. Potrebno je praćenja krvnog tlaka, hidracija, poticanje diureze i monitoriranje srčanog ritma (Hund EF et al. 1993). U 19% bolesnika se pojavljuje paroksizmalna hipertenzija i ortostatska hipotenzija koje zahtjevaju liječenje antihipertenzivima ili u potonjem slučaju, nadoknadu tekućine. Sinusna tahikardija je najčešća aritmija u bolesnika s GBS, dok se teže aritmije pojavljuju u 4% bolesnika. Aritmije zahtjevaju monitoriranje te adekvatno liječenje, ponekad primjenu privremenog elektrostimulatora (Truax BT 1984).

Mjere koje su potrebne u liječenju GBS su profilaksa duboke venske tromboze, fizikalna rehabilitacija, psihološka terapija i postizanje adekvatne diureze. Potrebna je i terapija kontrole boli. Prevencija duboke venske tromboze provodi se niskomolekularnim heparinom (Moulin DE et al. 1997).

Kao komplikacija probavnog sustava u bolesnika s GBS može se pojaviti adinamički ileus te je stoga posebno svakodnevno pregledavanje abdomena.

Kontrola boli je iznimno važna u liječenju bolesnika s GBS. Bol se pojavljuje u 40-50% bolesnika i zahtjeva liječenje. Daju se lijekovi za neuropatsku bol (npr. pregabalin, antidepressivi). Treba biti oprezan s aplikacijom opioidnih analgetika. Uz gore navedene analgetike u dugoročnoj kontroli boli dobre rezultate su pokazali triciklički antidepressivi i tramadol.

9.2. Imunomodulacijska terapija:

U imunomodulacijskoj terapiji GBS-a na prvom mjestu su plazmafereza i intravenska primjena imunoglobulina. Ovo liječenje se provodi od 1980-tih godina.

Prvi poznati oblik liječenja GBS je bila terapija izmjenom plazme (plazmafereza) (The Guillain-Barre Syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1985;35:1096-1104). Uloga plazmafereze je prvenstveno u uklanjanju protutijela i sustava komplemeta, čime se smanjuje daljnje oštećenje živca. Plazmafereza se primjenjuje rutinski obično po sljedećem rasporedu: 5 postupaka obično svaki drugi dan. Prema istraživanju španjolske grupe autora, uspoređujući primjenu samo suportivnih metoda liječenja u

odnosu na primjenu metode izmjene plazme u odraslih bolesnika s GBS, nađeni su značajno bolji rezultati u poboljšanju kliničke slike, bez značajnog porasta broja ozbiljnih nuspojava. Studijska grupa istraživača o primjeni plazmafereze u liječenju GBS na kohorti od 245 bolesnika, ističe statistički značajniji oporavak unutar 4 tjedna u bolesnika koji su liječeni izmjenom plazme u odnosu na samo suportivnu terapiju. Isto tako ističu važnost primjene plazmafereze unutar sedam dana od početka bolesti. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. The Guillain-Barré syndrome Study Group. *Neurology* 1985; 35:1096 .

Prema Ostermanu i suradnicima primjena plazmafereze je dovela do poboljšanja kliničke slike u 14/18 bolesnika, dok u kontrolnoj skupini koji su liječeni samo suportivnom terapijom, poboljšanje kliničke slike postignuto je u 6/20 bolesnika (Osterman PO et al. 1984).

Prema Greenwoodu i suradnicima primjena plazmafereze dovodi do kompletnog ili skoro kompletnog oporavka kliničke slike u 58% slučajeva, dok u bolesnika samo sa suportivnom terapijom u 39% slučajeva (Greenwood RJ et al. 1984).

Falkir i suradnici navode značajno češće poboljšanje mišićne snage u bolesnika liječenih plazmaferezom u odnosu na one koji nisu liječeni postupcima plazmafereze (Farkkila M et al. 1987)

U težih oblika GBS (onih na mehaničkoj ventilaciji) nije bilo razlike u oporvaku između grupe bolesnika liječenih plazmaferezom i onih liječenih suportivnom terapijom (French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1997;41:298-306).

Velika metaanaliza španjolskih autora koja je uključivala 6 studija do 2012. godine je došla do sljedećih zaključaka: vrijeme dok su prohodali je kraće u bolesnika koji su liječeni plazmaferezom nego onih liječenih samo suportivnim mjerama, vrijeme oporavka mišićne funkcije u blagih oblika bolesti je kraće u onih liječenih plazmaferezom (Raphaël JC et al. 2012). Ista grupa autora je istaknula da primjena dodatnih izmjena plazme nema prednost pred rutnskim protokolima u bolesnika s teškim oblikom bolesti.

Drugi oblik liječenja je intravenska primjena imunoglobulina, čije se liječenje započinje unutar prva dva tjedna od pojave bolesti. Uloga imunoglobulina u liječenju GBS je u neutralizaciji protutijela i inhibiciji protutijelima posredovane aktivacije komplementa, što opet dovodi do smanjenja ozljede živaca i bržeg kliničkog oporavka. Prema standardnim protokolima imunoglobulini se apliciraju u dozi od 2 grama po kilogramu tjelesne težine kroz period od 5 dana. U mnogim centrima zamijenio je primjenu plazmafereze zbog jednostavnosti primjene. Multinacionalna skupina istraživača je pokazala prednosti u ranom oporavku pacijenata koji su uzimali intravenske imunoglobuline u odnosu na primjenu samo suportivne terapije. Isto istraživanje nije pokazalo prednost primjene imunoglobulina u odnosu na izmjenu plazme. (Hughes RA et al. 2010). O važnosti primjene imunoglobulina u neurologiji kao i postizanju remisije GBS govore dvije skupine engleskih istraživača. (Dalakas MC 2004) i (Fergusson D et al. 2005).

U usporedbi između bolesnika liječenih imunoglobulinima i onih liječenih suportivnim mjerama poboljšanje kliničke slike je nastupilo u samo 2/9 bolesnika liječenih suportivnim mjerama u usporedbi s 7/9 bolesnika liječenih imunoglobulinima (Gürses N et al. 1995). Bril i suradnici te Diener i suradnici su u svojim istraživanjima pokazali da nema razlike u ishodu liječenja između bolesnika liječenih izmjenom plazme i onih liječenih imunoglobulinima (Bril V et al. 1996).

Njemački i japanski istraživači u velikim multicentričkim studijama nisu dokazali razliku u poboljšanju kliničke s obzirom na primjenu imunoglobulina u različitim veličinama, dozi i broju dana liječenja. (Korinthenberg R et al. 2005) i (Nomura T et al. 2000).

Prema svim vodećim istraživanjima nema razlike u ishodu liječenja između terapijske izmjene plazme i intravenske primjene imunoglobulina (van der Meche FGA & Schmitz PIM 1992). i (Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. *Lancet*. Jan 25 1997;349(9047):225-30.)

Prema metaanalizi američkih autora uspoređivana je primjena plazmafereze u odnosu na primjenu imunoglobulina. U 58% bolesnika liječenih imunoglobulinima i u 53% bolesnika liječenih plazmaferezom zabilježen je oporavak unutar 4 tjedna od početka bolesti. Prema istoj

metaanalizi u kojoj su uspoređivani bolesnici liječeni suportivnom terapijom te oni liječeni plazmaferezom, oporavak u prva 4 tjedna od početka bolesti zabilježen je u 21% više bolesnika koji su liječeni plazmaferezom. Ovo veliko istraživanje ističe da nema značajne razlike u liječenju intavenskim kortikosteroidima i suportivnog liječenja (Richard A et al. 2007).

U literaturi su opisane kontraindikacije za primjenu imunoglobulina. To su: niska razina serumskog IgA, uznapredovala bubrežna insuficijencija, nekontrolirana hipertenzija i hiperosmolarna stanja. Kao i nakon primjene plazmafereze, u liječenju imunoglobulinima nakon početnog poboljšanja može uslijediti kratkotrajno pogoršanje u oko 10% oboljelih. (Kajari B et al. 2002).

Američko neurološko društvo preporučuje primjenu plazmafereze i IVIG po sljedećim načelima.

Preporučuje se terapijska izmjena plazme za bolesnike koji nisu pokretni unutar 4 tjedna od početka bolesti. Isto tako predlaže se plazmafereza u bolesnika koji se su teže pokretni unutar 2 tjedna od početka bolesti.

Primjena imunoglobulina predlaže se u bolesnika unutar 2 do 4 tjedna od početka pojave simptoma.

Kao dodatak gore opisanim modalitetima liječenja, nastojalo se primjenom pulsnihi doza kortikosteroida (Metilprednizolon 500 mg dnevno kroz 5 dana) poboljšati ishod liječenja. Provedeno je nekoliko studija koje nisu pokazale da izolirana primjena kortikosteroida dovodi do bržeg oporavka i utjecaja na dugotrajni ishod bolesti (Hughes RAC et al. 1978). Jedna studija nizozemskih autora pokazala je da primjena kombinacije kortikosteroida i imunoglobulina u odnosu na izoliranu primjenu samo imunoglobulina ipak pokazuje kratkoročne dobrobiti (van Koningsveld R et al. 2004). Izolirana primjena kortikosteroida se pokazala neučinkovitom u liječenju GBS. (Hughes RA et al. 2006).

9.3. Nove metode liječenja:

Eculizumab, inhibitor aktivacije komplementa, daje obećavajuće rezultate u spriječavanju napredovanja slabosti mišića, no velika klinička studija je još u tijeku (Halstead SK et al. 2008). U

tijeku su istraživanja na animalnim modelima o primjeni u liječenju GBS s eritopoetinom i fasudulom inhibitor Rho-kinaze) (Zhang G et al.2011), (Lehmann HC et al.2011) i (Pineda AA et al. 2011).

U nekih bolesnika (10%) nakon primjenjene plazmafereze ili imunoglobulina ne dolazi do oporavka ili dolazi do daljnjeg pogoršanja bolesti. U ovom slučaju prvo trebamo provjeriti dijagnozu. Trenutno ne postoji u literaturi podatci kako bi trebalo liječiti bolesnike s GBS koji nisu odgovorili na početnu terapiju. Na temelju kliničke prakse savjetuje se ponovno liječenje istim modalitetom (plazmafereza ili imunoglobulini), dok se pogrešnim smatra promjena modaliteta liječenja, npr. nakon početnog liječenja imunoglobulinima liječenje plazmaferezom (Hadden RD et al. 1998) i (Cornblath DR et al. 1998).

10. Prognoza

Najčešći simptom GBS je mišićna slabost, najizraženija unutar 14 dana, s oporavkom koji traje tjednima i mjesecima. U GBS težina bolesti može varirati od spomenute blage mišićne slabosti s otežanim hodom, čiji oporavak nastupa unutar nekoliko tjedana do tetraplegije unutar 24 sata s nepotpunim oporavkom i nakon 18 mjeseci. Američki autori su u grupi od 162 bolesnika s GBS u retrospektivnoj studiji prikazali tijek bolesti u vremenu prije nego li je postalo pravilo liječiti GBS plazmaferezom i imunoglobulinima. U 74% bolesnika je zabilježena progresija simptoma unutar 2 tjedna. Potom je slijedila stabilizacija simptoma (bolest nije napredovala) unutar 2 do 4 tjedna, a potom u 67% bolesnika je došlo i do spontanog oporavka. (Ropper AH et al. 1991).

Vrijeme oporavka je primjenom plazmafereze ili imunoglobulina skraćeno za 40-50%. Veliko istraživanje američkih autora je pokazala značajno brži oporavak mogućnosti hodanja u bolesnika liječenih plazmaferezom (oporavak nastupio prosječno 32 mjeseca prije nego u grupi koja je liječena samo suportivnim mjerama) (**Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. The Guillain-Barré syndrome Study Group. Neurology 1985; 35:1096.**)

Na temelju rezultata velike randomizirane kontrolirane studije dokazani su faktori koji su povezani s lošijom prognozom, a to su: starija životna dob, brz početak bolesti (manje od sedam dana), teška mišićna slabost pri hospitalizaciji, potreba za mehaničkom ventilacijom i redukcija amplitude motornog odgovora distalno za više od 20% (Rajabally YA & Uncini A. 2012).

U studiji nizozemskih autora navedeni su slični rizični čimbenici koji utječu na ishod bolesti: starija životna dob, proljev koji prethodi bolesti i stupanj mišićne slabosti unutar dva tjedna od početka bolesti (van Koningsveld R et al. 2007).

Prema drugim studijama uz gore opisane prognostičke čimbenike navode se: slabost u gornjim udovima, vrijeme hospitalizacije dulje od 11 dana, liječenje u jedinicama intenzivnog liječenja, (Medical Resrch Council) i slab odgovor na fizikalnu terapiju (Khan F et al. 2010).

Kao prognostički čimbenik ističe se neurofilamentin (NfH), protein velike molekularne mase čija povišena vrijednost je povezana s lošijim ishodom. U bolesnika s lošijim ishodom vrijednost NfH je bila oko 1.78 ng/mL, dok u onih s dobrom prognozom 0.03 ng/mL.

Povišene vrijednosti neuron specifične enolaze i S-100b proteina su isto povezane s lošijom prognozom. U serološkim istraživanjima, povišene vrijednosti IgM i anti-GM1 protutijela su povezana sa sporijim oporavkom (Seneviratne U 2000).

Studija na 96 britanskih ispitanika oboljelih od GBS ukazuje na korelaciju između anti-GM1 protutijela i slabijeg oporavka (Rees JH et al. 1995).

Elektrofiziološke studije također imaju prognostičko značenje, poglavito u prvih 5 tjedana. Lošija prognoza bolesti je povezana s aksninalnim oštećenjem i reduciranom distalnom motornom amplitudom (smanjena više od 20%). Bolja prognoza je povezana s demijelinizacijskim oštećenjem i očuvanom amplitudom motornog odgovora distalno. Ishod bolesti je različit, no u 80 do 84% bolesnika koji su imali poteškoće pri hodanju dolazi do djelomičnog oporavka unutar šest mjeseci do jedne godine, dok do potpunog oporavka dolazi u 60% bolesnika. Mišićna slabost perzistira u 14% bolesnika. U 5-10% bolesnika (koji su se manifestirali težom kliničkom slikom i bili ovisni o mehaničkoj ventilaciji) imaju odgođeni i nepotpuni oporavak (Kissel JT et al. 2001).

Mortalitet je oko 5% . Smrtnost je i veća u onih bolesnika koji su bili na mehaničkoj ventilaciji, te iznosi oko 20%. Najčešći uzroci smrti su: ARDS, sepsa, plućna embolija i srčani arrest (Chiò A et al. 2003).

Navedena metaanaliza američkih autora je promatrala ishod bolesnika liječenih plazmaferezom, imunoglobulinima, kortikosteroidima i suportivnom terapijom. Smrtni ishod je zabilježen u 3.1%-4.7% bolesnika liječenih plazmaferezom, 5.5% liječenih suportivnom terapijom, 2.4% liječenih imunoglobulinima i 4.7% liječenih intravenskim kortikosteroidima. Ishodom se smatrala smrt bolesnika unutar godinu dana.

Prema velikoj epidemiološkoj studiji smrtnost u bolesnika s GBS je iznosila 2-12% (Alshekhlee A et al. 2008).

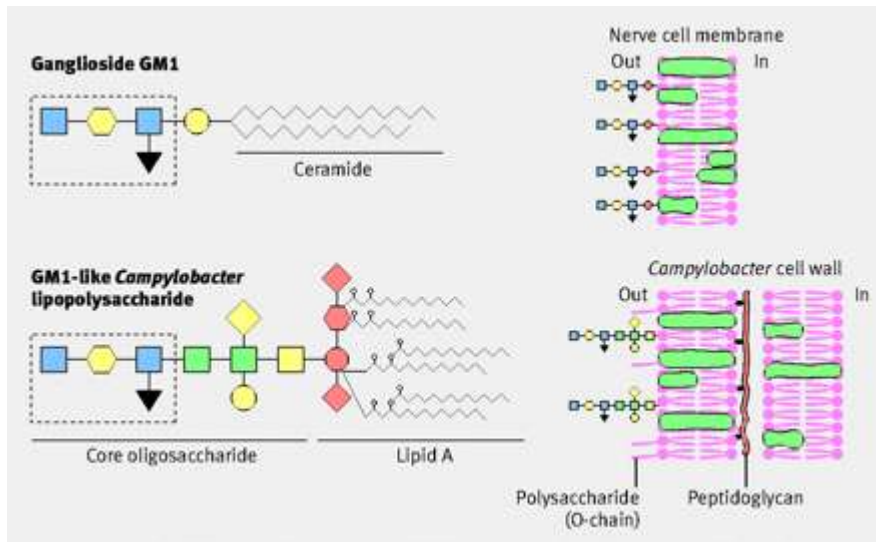
Smrtnost u GBS je značajno povezana s dobi. Uspoređujući stope smrtnosti u bolesnika starijih od 60 godina s onima između 40-59 godina, u potonjoj grupi smrtnost je manja za 6 puta. Isto istraživanje navodi da stopa smrtnosti je veća u muškaraca starijih od 40 godina nego u žena, a u ranijoj dobi nema značajnije razlike prema spolu. Kao neovisan čimbenik uz koji je zabilježena veća smrtnost je i primjena mehaničke ventilacija i preklapajuća plućna bolest (Fletcher DD et al. 2000).

Prema gore opisanoj studiji relaps je zabilježen u 4-6% bolesnika liječenih izmjenom plazme i 5.2% liječenih imunoglobulinima. Nije bilo značajne razlike u postizanju relapsa primjenom plazmafereze i imunoglobulina kao monoterapije i u njihovoj kombinaciji. Primjena intravenskih kortikosteroida dovela je do relapsa u 6.5% bolesti.

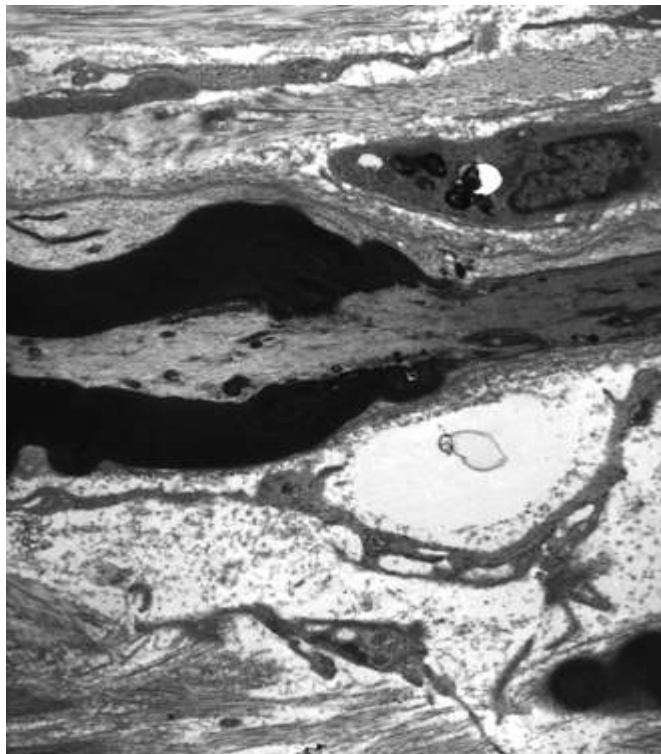
Relapsi su česti u bolesnika u kojih je kasnije započeto liječenje, u bolesnika s težom kliničkom slikom i osoba s brojnim drugim komorbiditetima. *Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré syndrome. The French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Ann Neurol. Mar 1997;41(3):298-306 .*

U 2% bolesnika s GBS će se razviti kronična mišićna slabost u sklopu kronične upalne demijelinizacijske poliradikuloneuropatije (CIDP) (Odaka M et al. 2003).

U većine bolesnika s GBS često zaostaje kronični umor, često utječe na obavljanje svakodnevnih poslova kod kuće i na poslu. Preporuča se redovito vježbanje uz stručno praćenje fizijatra kao i psihološku potporu (de Vries JM et al. 2009).



Slika 1. Strukturalne sličnosti između GM1 gangliozida u membrani živčanih stanica i *C. jejuni* liposaharida (Ang CW, Jacobs BC, Laman JD. The Guillain Barre syndrome: a true case of molecular mimicry. Trends Immunol2004;25:61-6).



Slika 2. Patohistološki nalaz bioptata živca u bolesnika s GBS povezanim s HIV infekcijom (nalaz pokazuje elektronske mikroskopije makrofag na ogoljenom aksonu. Hughes R. Guillain-Barré syndrome. London: Springer-Verlag, 1990).

11. Zahvale:

Zahvaljujem se prof.dr.sc. Mariji Žagar na pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se prof. dr.sc. Ervini Bilić na potpori, savijetima, odvojenom vremenu za ispravke rada te upućivanju k prof. dr. sc. Mariji Žagar.

Zahvaljujem se ostalim članovima povjerenstva za diplomske radove što su odvojili vremena za kritičku evaluaciju ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se roditeljima na neizmjernej moralnoj, materijalnoj i drugoj pomoći i potpori tijekom cijelog školovanja.

Zahvaljujem se Luki Toriću, dr. med. na potpori, uputama i pomoći pri skupljanju literature.

12. Literatura

1. Albers JW. AAEE (1989) case report #4: Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve*; 12:705
2. Albers JW, Donofrio PD, McGonagle TK (1985) Sequential electrodiagnostic abnormalities in acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve*; 8:528.
3. Alsheklee A, Hussain Z, Sultan B, Katirji B (2008) Guillain-Barré syndrome: incidence and mortality rates in US hospitals. *Neurology*. Apr 29 2008;70(18):1608-13
4. Asbury AK (2000) New concepts of Guillain-Barré syndrome. *J Child Neurol*; 15:183.
5. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré syndrome. The French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. *Ann Neurol*. Mar 1997;41(3):298-306
6. Albers JW, Donofrio PD, McGonagle TK (1985) Sequential electrodiagnostic abnormalities in acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve*; 8:528.
7. Awong IE, Dandurand KR, Keeys CA, Maung-Gyi FA (1996) Drug-associated Guillain-Barré syndrome: a literature review. *Ann Pharmacother*. Feb;30(2):173-80
8. Baxter R, Lewis N, Bakshi N, et al. (2012) Recurrent Guillain-Barre syndrome following vaccination. *Clin Infect Dis*; 54:800
9. Blum S, Reddel S, Spies J, McCombe P (2013) Clinical features of patients with Guillain-Barré syndrome at seven hospitals on the East Coast of Australia *J Peripher Nerv Syst*. Dec;18(4):316-20. doi: 10.1111/jns5.12045
10. Bril V, Ilse WK, Pearce R, Dhanani A, Sutton D, Kong K (1996) Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barré syndrome. *Neurology*;46:100-3
11. Bogliun G, Beghi E (2002) Validity of hospital discharge diagnoses for public health surveillance of the Guillain-Barré syndrome. *Neurol Sci*;23:113–7.

12. Caudie C¹, Vial C, Bancel J, Petiot P, Antoine JC, Gonnaud PM (2002) Antiganglioside autoantibody profiles in Guillain-Barré syndrome. *Ann Biol Clin (Paris)*. Sep-Oct;60(5):589-97
13. Chiò A, Cocito D, Leone M, et al. (2003) Guillain-Barré syndrome: a prospective, population-based incidence and outcome survey. *Neurology*; 60:1146
14. Criteria for diagnosis of Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1978; 3:565
15. Dalakas MC (2004) Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. *JAMA*. May 19;291(19):2367-75
16. da Silveira CM, Salisbury DM, de Quadros CA (1997) Measles vaccination and Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. Jan 4;349(9044):14-6. [[Medline](#)]
17. Derksen A, Ritter C, Athar P, Kieseier BC, Mancias P, Hartung HP, Sheikh KA, Lehmann HC (2014) Sural sparing pattern discriminates Guillain-Barrésyndrome from its mimics. *Muscle Nerve*. 2014 Nov;50(5):780-4. Epub;Sep 24.
18. De Wals P, Deceuninck G, Toth E, et al. (2012) Risk of Guillain-Barré syndrome following H1N1 influenza vaccination in Quebec. *JAMA*; 308:175
19. de Vries JM, Hagemans ML, Bussmann JB, et al. (2009) Fatigue in neuromuscular disorders: focus on Guillain-Barré syndrome and Pompe disease. *Cell. Mol Life Sci*. Nov 16
20. Dieleman J, Romio S, Johansen K, Weibel D, Bonhoeffer J, Sturkenboom M (2009) Guillain-Barre syndrome and adjuvanted pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccine: multinational case-control study in Europe. *BMJ*. Jul 12;343:d3908
21. Diener HC, Haupt WF, Kloss TM, Rosenow F, Philipp T, Koeppon S, (2001) A preliminary, randomized, multicenter study comparing intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and immune adsorption in Guillain-Barré syndrome. *Eur Neurol*;46:107-9
22. Etxeberria A, Lonneville S, Rutgers MP, Gille M (2012) Posterior reversible encephalopathy syndrome as a revealing manifestation of Guillain-Barré syndrome. *Rev Neurol (Paris)*; 168:283
23. Evans OB, Vedanarayanan V (1997) Guillain-Barré syndrome. *Pediatr Rev*. Jan;18(1):10-6

24. Farkkila M, Kinnlinen E, Haapanen E, Inanainen M (1987) Guillain-Barré syndrome: quantitative measurement of plasma exchange therapy. *Neurology* 1987;37:837-40.
25. Feasby TE, Gilbert JJ, Brown WF, et al. (1986) An acute axonal form of Guillain-Barré polyneuropathy. *Brain*; 109 (Pt 6):1115.
26. Fergusson D, Hutton B, Sharma M, Tinmouth A, Wilson K, Cameron DW, et al. (2005) Use of intravenous immunoglobulin for treatment of neurologic conditions: a systematic review. *Transfusion*. Oct;45(10):1640-57
27. Fletcher DD, Lawn ND, Wolter TD, Wijdicks EF (2000) Long-term outcome in patients with Guillain-Barré syndrome requiring mechanical ventilation. *Neurology*. Jun 27;54(12):2311-5.
28. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1997;41:298-306
29. Geleijns K, Brouwer BA, Jacobs BC, Houwing-Duistermaat JJ, van Duijn CM, van Doorn PA (2004) The occurrence of Guillain-Barré syndrome within families. *Neurology*;63:1747-50
30. Gordon PH, Wilbourn AJ (2001) Early electrodiagnostic findings in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol*; 58:913
31. Govoni V, Granieri E, Tola MR, et al. (1999) The frequency of clinical variants of Guillain-Barré syndrome in Ferrara, Italy. *J Neurol*; 246:1010
32. Greenwood RJ, Newsom Davis JM, Hughes RAC, Aslan S, Bowden AN, Chadwick DW, et al. (1984) Controlled trial of plasma exchange in acute inflammatory polyradiculoneuropathy. *Lancet*;1:877-9
33. Griffin JW, Li CY, Ho TW, et al. (1996) Pathology of the motor-sensory axonal Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*; 39:17
34. Guillain-Barré syndrome among recipients of Menactra meningococcal conjugate vaccine--United States, June-July 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Oct 14 2005;54(40):1023-5
35. Gürses N, Uysal S, Cetinkaya F, Icslek I, Kalayci AG (1995) Intravenous immunoglobulin treatment in children with Guillain-Barré syndrome. *Scand J Infect Dis*;27:241-3

36. Haber P, DeStefano F, Angulo FJ, et al. (2004) Guillain-Barré syndrome following influenza vaccination. *JAMA*; 292:2478
37. Hadden RD, Cornblath DR, Hughes RA, Zielasek J, Hartung HP, Toyka KV, et al. (1998) Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: clinical associations and outcome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. *Ann Neurol*. Nov;44(5):780-8
38. Hafer-Macko C, Hsieh ST, Li CY, et al. (1996) Acute motor axonal neuropathy: an antibody-mediated attack on axolemma. *Ann Neurol*; 40:635
39. Halstead SK, Zitman FM, Humphreys PD, et al. (2008) Eculizumab prevents anti-ganglioside antibody-mediated neuropathy in a murine model. *Brain*2008;131:1197-1208
40. Hauck LJ, White C, Feasby TE, Zochodne DW, Svenson LW, Hill MD (2008) Incidence of Guillain-Barré syndrome in Alberta, Canada: an administrative data study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*2008;79:318-20.
41. Ho TW, Mishu B, Li CY, Gao CY, Cornblath DR, Griffin JW, et al. (1995) Guillain-Barré syndrome in northern China. Relationship to *Campylobacter jejuni* infection and anti-glycolipid antibodies. *Brain*. Jun;118 (Pt 3):597-605
42. Hughes RA, Cornblath DR (2005) Guillain-Barré syndrome. *Lancet*;366:1653-66
43. Hughes RA, Charlton J, Latinovic R, Gulliford MC (2006) No association between immunization and Guillain-Barré syndrome in the United Kingdom, 1992 to 2000. *Arch Intern Med*; 166:1301
44. Hughes RA¹, Hadden RD, Gregson NA, Smith KJ (1999) Pathogenesis of Guillain-Barré syndrome *J Neuroimmunol*. Dec;100(1-2):74-97
45. Hughes RA, Swan AV, van Koningsveld R, van Doorn PA (2006) Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. Apr 19;CD001446
46. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA (2010) Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. Jun 16;CD002063
47. Hughes RA, Wijdicks EF, Benson E, et al. (2005) Supportive care for patients with Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol*; 62:1194
48. Hughes RAC, Newsom-Davis JM, Perkin GD, Pierce JM. (1978) Controlled trial prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet*;2:750-753

49. Hund EF, Borel CO, Cornblath DR, et al. (1993) Intensive management and treatment of severe Guillain-Barré syndrome. *Crit Care Med*; 21:433.
50. Jacobs BC, Hazenberg MP, van Doorn PA, et al. (1997) Cross-reactive antibodies against gangliosides and *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharides in patients with Guillain-Barré or Miller Fisher syndrome. *J Infect Dis*; 175:729
51. Jacobs BC, Rothbarth PH, van der Meché FG, Herbrink P, Schmitz PI, de Klerk MA, et al. (1998) The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a case-control study. *Neurology*. Oct;51(4):1110-5
52. Jiang GX, de Pedro-Cuesta J, Strigård K, Olsson T, Link H (1996) Pregnancy and Guillain-Barré syndrome: a nationwide register cohort study. *Neuroepidemiology*.;15(4):192-200
53. Jiang GX, Cheng Q, Link H, de Pedro-Cuesta J (1997) Epidemiological features of Guillain-Barré syndrome in Sweden, 1978-93. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;62:447-53
54. Juurlink DN, Stukel TA, Kwong J, et al. (2006) Guillain-Barré syndrome after influenza vaccination in adults: a population-based study. *Arch Intern Med*; 166:2217
55. Kajjari B et al. (2002) Nuromuscular disorder in clinical practice Butterworth Heinemann
56. Kang JH, Sheu JJ, Lin HC (2010) Increased risk of Guillain-Barré Syndrome following recent herpes zoster: a population-based study across Taiwan. *Clin Infect Dis*. Sep 1;51(5):525-30
57. Kawai AT, Li L, Kulldorff M, Vellozzi C, Weintraub E, Baxter R (2014) Absence of associations between influenza vaccines and increased risks of seizures, Guillain-Barré syndrome, encephalitis, or anaphylaxis in the 2012-2013 season. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. Feb
58. Khan F, Pallant JF, Ng L, Bhasker A (2010) Factors associated with long-term functional outcomes and psychological sequelae in Guillain-Barre syndrome. *J Neurol*. Dec;257(12):2024-31
59. Kieseier BC, Kiefer R, Gold R, et al. (2004) Advances in understanding and treatment of immune-mediated disorders of the peripheral nervous system. *Muscle Nerve*; 30:131
60. Kimura J (1978) Proximal versus distal slowing of motor nerve conduction velocity in the Guillain-Barré syndrome *Ann Neurol*;3(4):344

61. Kissel, JT, Cornblath, DR, Mendell, JR (2001) Guillain-Barre syndrome. In: Diagnosis and management of peripheral nerve disorders, Oxford University Press, New York
62. Koga M, Takahashi M, Masuda M, et al. (2005) Campylobacter gene polymorphism as a determinant of clinical features of Guillain-Barré syndrome. *Neurology*; 65:1376
63. Koike H, Atsuta N, Adachi H, et al. (2010) Clinicopathological features of acute autonomic and sensory neuropathy. *Brain*; 133:2881.
64. Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J, Möntning JS (2005) Intravenous immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain-Barré syndrome. *Pediatrics*;116:8-14
65. Kurmann PT, Van Linthoudt D, So AK (2009) Miller-Fisher syndrome in a patient with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Clin Rheumatol*. Jan;28(1):93-4
66. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, et al. (1998) The Guillain-Barré syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *N Engl J Med*; 339:1797
67. Lehmann HC, Hartung HP, Kieseier BC, Hughes RA (2010) Guillain-Barré syndrome after exposure to influenza virus. *Lancet Infect Dis*; 10:643
68. Liang XF, Li L, Liu DW, Li KL, Wu WD, Zhu BP, et al. (2011) Safety of influenza A (H1N1) vaccine in postmarketing surveillance in China. *N Engl J Med*. Feb 17;364(7):638-47
69. Lo YL (2007) Clinical and immunological spectrum of the Miller Fisher syndrome. *Muscle Nerve*; 36:615.
70. Machado FC, Valério BC, Morgulis RN, Nunes KF, Mazzali-Verst S (2006) Acute axonal polyneuropathy with predominant proximal involvement: an uncommon neurological complication of bariatric surgery. *Arq Neuropsiquiatr*. Sep;64(3A):609-12
71. Markoula S, Giannopoulos S, Sarmas I, Tzavidi S, Kyritsis AP, Lagos G (2007) Guillain-Barré syndrome in northwest Greece. *Acta Neurol Scand*;115:167-73.
72. McCarthy N, Giesecke J (2001) Incidence of Guillain-Barré syndrome following infection with *Campylobacter jejuni*. *Am J Epidemiol*; 153:610
73. McKhann GM, Cornblath DR, Griffin JW, Ho TW, Li CY, Jiang Z, et al. (1993) Acute motor axonal neuropathy: a frequent cause of acute flaccid paralysis in China. *Ann Neurol*. Apr;33(4):333-42.

74. McKhann GM, Cornblath DR, Griffin JW, et al. (1993) Acute motor axonal neuropathy: a frequent cause of acute flaccid paralysis in China. *Ann Neurol* 1993; 33:333
75. Moulin DE, Hagen N, Feasby TE, Amireh R, Hahn A (1997) Pain in Guillain-Barré syndrome. *Neurology*;48(2):328
76. Nagashima T, Koga M, Odaka M, et al. (2007) Continuous spectrum of pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol*; 64:1519.
77. Nelson L, Gormley R, Riddle MS, Tribble DR, Porter CK (2009) The epidemiology of Guillain-Barré Syndrome in U.S. military personnel: a case-control study. *BMC Res Notes*. Aug 26;2:171
78. Nishimoto Y, Odaka M, Hirata K, Yuki N (2004) Usefulness of anti-GQ1b IgG antibody testing in Fisher syndrome compared with cerebrospinal fluid examination. *J Neuroimmunol*; 148:200.
79. Nobuhiro Yuki, M.D., Ph.D., and Hans-Peter Hartung, M.D. (2012) Guillain-Barré Syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366:2294-2304, June 14
80. Nomura T, Hamaguchi K, Hattori T, Satou T, Mannen T (2000) A randomized controlled trial comparing intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in Guillain-Barré syndrome. *Neurol Therapeutics*;18:69-81
81. Odaka M, Yuki N, Hirata K (2003) Patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy initially diagnosed as Guillain-Barré syndrome. *J Neurol*; 250:913.
82. Ogawara K, Kuwabara S, Mori M, et al. (2000) Axonal Guillain-Barré syndrome: relation to anti-ganglioside antibodies and *Campylobacter jejuni* infection in Japan. *Ann Neurol*; 48:624
83. Orlikowski D, Porcher R, Sivadon-Tardy V, et al. (2011) Guillain-Barré syndrome following primary cytomegalovirus infection: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis*; 52:837
84. Osterman PO, Lundemo G, Pirskanen R (1984) Beneficial effects of plasma exchange in acute inflammatory polyradiculoneuropathy. *Lancet*;2:1296-9.
85. Peripheral neuropathy and Guillain-Barré syndrome risks associated with exposure to systemic fluoroquinolones: a pharmacovigilance analysis. *Ann Epidemiol*. Jan 2 2014.
86. Perry JR, Fung A, Poon P, Bayer N (1994) Magnetic resonance imaging of nerve root inflammation in the Guillain-Barré syndrome. *Neuroradiology*; 36:139

87. Piliero PJ, Fish DG, Preston S, et al. (2003) Guillain-Barré syndrome associated with immune reconstitution. *Clin Infect Dis*; 36:e111
88. Pineda AA, Minohara M, Kawamura N, et al. (2011) Preventive and therapeutic effects of the selective Rho-kinase inhibitor fasudil on experimental autoimmune neuritis. *J Neurol Sci*;306:115-120
89. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. The Guillain-Barré syndrome Study Group. *Neurology* 1985; 35:1096
90. Preliminary results: surveillance for Guillain-Barré syndrome after receipt of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine - United States, 2009-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Jun 4 2010;59(21):657-61
91. Prevots DR, Sutter RW (1997) Assessment of Guillain-Barré syndrome mortality and morbidity in the United States: implications for acute flaccid paralysis surveillance. *J Infect Dis*. Feb;175 Suppl 1:S151-5
92. Rajabally YA, Uncini A (2012) Outcome and its predictors in Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 83:711
93. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. *Lancet*. Jan 25 1997;349(9047):225-30
94. Raphaël JC, Chevret S, Hughes RA, Annane D (2012) Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. Jul 11;7:CD001798
95. Rees JH, Gregson NA, Hughes RA (1995) Anti-ganglioside GM1 antibodies in Guillain-Barré syndrome and their relationship to *Campylobacter jejuni* infection. *Ann Neurol*; 38:809
96. Rees JH, Thompson RD, Smeeton NC, Hughes RA (1998) Epidemiological study of Guillain-Barré syndrome in south east England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 64:74-7
97. Richard A. C. Hughes , Anthony V. Swan , Jean-Claude Raphaël , Djillali Annane , Rinske van Koningsveld , Pieter A. van Doorn (2007) Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: a systematic review *Brain* 2245-2257 First published online: 2 March
98. Ropper AH, Wijdicks EFM, Truax BT. Guillain-Barré syndrome, FA Davis, Philadelphia p.57.

99. Ropper AH (1992) The Guillain-Barrésyndrome N Engl J Med. 326(17):1130
100. Rostásy KM¹, Huppke P, Beckers B, Brockmann K, Degenhardt V, Wesche B, König F, Gärtner J (2005) Acute motor and sensory axonal neuropathy (AMSAN) in a 15-year-old boy presenting with severe pain and distal muscle weakness. *Neuropediatrics*. Aug;36(4):260-4
101. Ruts L, Drenthen J, Jacobs BC, et al. (2010) Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain-Barre syndrome: a prospective study. *Neurology*; 74:1680
102. Saunders M, Rake M (1965) Familial Guillain-Barré syndrome. *Lancet*;2:1106-7. MedlineWeb of Science
103. Schessl J¹, Koga M, Funakoshi K, Kirschner J, Muellges W, Weishaupt A, Gold R, Korinthenberg R (2006) Prospective study on anti-ganglioside antibodies in childhood Guillain-Barré syndrome *Arch Dis Child*. 2007 Jan;92(1):48-52. Epub Aug 18
104. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW (2011) Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*; 36:123.
105. Seneviratne U (2000) Guillain-Barré syndrome. *Postgrad Med J*. Dec;76(902):774-82.
106. Sharshar T, Chevret S, Bourdain F, et al. (2003) Early predictors of mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. *Crit Care Med*; 31:278.
107. Shaw FE Jr, Graham DJ, Guess HA, Milstien JB, Johnson JM, Schatz GC, et al. (1988) Postmarketing surveillance for neurologic adverse events reported after hepatitis B vaccination. Experience of the first three years. *Am J Epidemiol*. Feb;127(2):337-52.
108. Shin IS, Baer AN, Kwon HJ, et al. (2006) Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes occurring with tumor necrosis factor alpha antagonist therapy. *Arthritis Rheum*; 54:1429.
109. Souayah N, Nasar A, Suri MF, Qureshi AI (2009) Guillain-Barré syndrome after vaccination in United States: data from the Centers for Disease Control and Prevention/Food and Drug Administration Vaccine Adverse Event Reporting System (1990-2005). *J Clin Neuromuscul Dis*. Sep;11(1):1-6.
110. Souayah N¹, Yacoub HA, Khan HM, Farhad K, Mehyar LS, Maybodi L, Menkes DL, Qureshi AI (2012) Guillain-Barré syndrome after influenza vaccination in the United

- States, a report from the CDC/FDA vaccine adverse event reporting system (1990-2009) *J Clin Neuromuscul Dis.* Dec;14(2):66-71. doi: 10.1097/CND.0b013e31824db14e
111. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW (2011) Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*; 36:123.
 112. Stricker BH¹, van der Klauw MM, Ottervanger JP, van der Meché FG. A case-control study of drugs and other determinants as potential causes of Guillain-Barré syndrome *J Clin Epidemiol.* 1994 Oct;47(10):1203-10.
 113. The Guillain-Barre Syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1985;35:1096-1104
 114. Truax, BT (1984) Autonomic disturbances in Guillain-Barre syndrome. *Semin Neurol*; 4:462.
 115. Tuttle J, Chen RT, Rantala H, Cherry JD, Rhodes PH, Hadler S (1997) The risk of Guillain-Barré syndrome after tetanus-toxoid-containing vaccines in adults and children in the United States. *Am J Public Health.* Dec;87(12):2045-8.
 116. van der Meche FGA, Schmitz PIM (1992) Dutch Guillain-Barre Study Group. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med*;326:1123-1129
 117. van der Meché FG, Visser LH, Jacobs BC, Endtz HP, Meulstee J, van Doorn PA (1997) Guillain-Barré syndrome: multifactorial mechanisms versus defined subgroups. *J Infect Dis.* Dec;176 Suppl 2:S99-102
 118. van Koningsveld R, Schmitz PIM, van der Meche FGA, et al. (2004) Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome: randomised trial. *Lancet*;363:192-196
 119. van Koningsveld R, Steyerberg EW, Hughes RA, et al. (2007) A clinical prognostic scoring system for Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol* 2007; 6:589
 120. van der Meché FG, Visser LH, Jacobs BC, Endtz HP, Meulstee J, van Doorn PA (1997) Guillain-Barré syndrome: multifactorial mechanisms versus defined subgroups. *J Infect Dis.* Dec;176 Suppl 2:S99-102
 121. Visser LH, Van der Meché FG, Van Doorn PA, et al. (1995) Guillain-Barré syndrome without sensory loss (acute motor neuropathy). A subgroup with specific

- clinical, electrodiagnostic and laboratory features. Dutch Guillain-Barré Study Group. *Brain*; 118 (Pt 4):841
122. Wicklein EM, Pfeiffer G, Yuki N, et al. (1997) Prominent sensory ataxia in Guillain-Barré syndrome associated with IgG anti-GD1b antibody. *J Neurol Sci*; 151:227.
 123. Willison HJ, Veitch J, Paterson G, Kennedy PG (1993) Miller Fisher syndrome is associated with serum antibodies to GQ1b ganglioside. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 56:204.
 124. Winer JB (2001) Bickerstaff's encephalitis and the Miller Fisher syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 71:433.
 125. Winer JB, Hughes RA, Anderson MJ, Jones DM, Kangro H, Watkins RP (1988) A prospective study of acute idiopathic neuropathy. II. Antecedent events. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. May;51(5):613-8
 126. Ye Y, Wang K, Deng F, Xing Y (2013) Electrophysiological subtypes and prognosis of Guillain-Barré syndrome in northeastern China. *Muscle Nerve*; 47:68
 127. Yuki N, Hartung HP (2012) Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med*; 366:2294
 128. Yuki N, Kuwabara S (2007) Axonal Guillain-Barré syndrome: carbohydrate mimicry and pathophysiology. *J Peripher Nerv Syst*; 12:238
 129. Yuki N, Yoshino H, Sato S, Miyatake T (1990) Acute axonal polyneuropathy associated with anti-GM1 antibodies following *Campylobacter* enteritis. *Neurology*; 40:1900
 130. Ye Y, Wang K, Deng F, Xing Y (2013) Electrophysiological subtypes and prognosis of Guillain-Barré syndrome in northeastern China. *Muscle Nerve*; 47:68
 131. Zautner AE, Johann C, Strubel A, Busse C, Tareen AM, Masanta WO, et al. (2014) Seroprevalence of campylobacteriosis and relevant post-infectious sequelae. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. Jan 12
 132. Zhang G, Lehmann HC, Bogdanova N, Gao T, Zhang J, Sheikh KA (2011) Erythropoietin enhances nerve repair in anti-ganglioside antibody-mediated models of immune neuropathy. *PLoS One*;6:e27067-e27067
 133. Zochodne DW (1994) Autonomic involvement in Guillain-Barré syndrome: a review. *Muscle Nerve*; 17:1145

